

Основы сохранения жизни

Первый день весны ознаменовался масштабным событием для акушеров-гинекологов Украины, которые собрались в Киеве в просторном конференц-зале гостиницы «Хаятт» для того, чтобы обсудить актуальные вопросы сохранения беременности. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению невынашивания беременности были рассмотрены в широком кругу профессионалов на научно-практической конференции с международным участием «Основы сохранения беременности».

Проблема невынашивания беременности стоит очень остро в современной медицине. Главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии МЗ Украины, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский, открывая конференцию, отметил, что, по данным статистики, 15-25% беременностей завершаются самопроизвольным абортom, а диагноз «угроза прерывания беременности» ставится практически каждой второй беременной.



Заслуженный деятель науки Российской Федерации, вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов, член Всемирной Ассоциации акушеров-гинекологов, главный внештатный специалист-эксперт Федеральной службы по надзору

в сфере здравоохранения и социального развития по специальности «Акушерство и гинекология», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Российского университета дружбы народов, доктор медицинских наук, профессор Виктор Евсеевич Радзинский остановился на общемировых достижениях и проблемах XXI века в акушерстве и гинекологии.

— Начало XXI столетия ознаменовалось двумя Нобелевскими премиями в сфере репродуктологии. В 2008 г. этой премии был удостоен немецкий вирусолог Харальд цур Хаузер, который разработал вакцину для первичной профилактики рака шейки матки (первым о вирусной природе рака написал львовский профессор Лев Зильбер, отбывая заключение в лагерях ГУЛАГа). Вторая, можно сказать, несколько запоздалая премия (2010) была присуждена британскому эмбриологу Роберту Эдвардсу, разработавшему в 60-70-х годах прошлого века технологию искусственного экстракорпорального оплодотворения. Знаковой стала дата 5 марта 2010 года — Всемирный конгресс в Лиссабоне: медикаментозный аборт был признан революцией XXI века. Задуманный в 1970 году концепцией ВОЗ как «менструальный аборт», он преобразовался в медикаментозный, который, по общему мнению, считается приоритетным в снижении материнской смертности от абортов. Осложнения после применения этого метода встречаются существенно реже, чем после хирургического.

В целом достижением начала века считается реальное снижение материнской смертности (МС) в развивающихся странах, а также ее минимизация от таких причин, как кровотечение, эклампсия, сепсис, в развитых странах. Хотя нельзя не отметить, что основным огорчением XX века следует считать невыполнение программы ВОЗ по снижению уровня МС в мире. Вместо снижения МС за 30 лет в два раза реально произошло ее увеличение на 20% — умерло 590 тыс. женщин. Вероятно, причиной краха этой концепции стал неверно выбранный приоритет — планирование семьи, которое «не сработало» прежде всего в самых бедных многодетных регионах. И только к 2008 году удалось снизить количество умерших матерей до 358 тыс. Не держала проверки практикой и идеология перевода домашних родов в стационарные. Еще в 1995 году считалось, что перевод домашних родов в стационарные по всему миру мог бы снизить МС в разы, но стоимость этого проекта оценивалась в 72 триллиона американских долларов, что было нереально, а впоследствии оказалось ненужным. Практически во всех странах мира госпитализация рожениц в маломощные больницы с количеством родов менее 600 в год не приводит к снижению МС. Это стало началом реформирования службы родовспоможения в России, где среднее число родов в большинстве ЦРБ не превышает

300-400 в год. Разумеется, никто не предлагает их массового закрытия — страна слишком большая и расстояния имеют решающее значение. Но первые шаги уже сделаны в рамках проводимой в 2010-2011 гг. модернизации здравоохранения в целом и родовспоможения в частности.

Основными проблемами в мире остаются преждевременные роды, МС от тромбозов и эмболий. Отдельной нерешенной задачей остается невынашивание беременности, рассматриваемое в рамках глобализации науки о человеке в целом. Увеличение публикаций на тему ранних сроков беременности в 16 раз свидетельствует о том, что Европа активно начала изучать данную проблему. При этом ученые особое внимание обратили на проблему маловесных детей. Маловесность при рождении вне зависимости от срока гестации является более весомым фактором риска короткой и болезненной жизни, чем уже известные: гипертония, диабет, курение, алкоголизм и низкий уровень доходов.

То есть, некомфортное пребывание в утробе матери имеет серьезные последствия для здоровья и влияет на продолжительность жизни человека. Этот дискомфорт формируется именно на ранних сроках беременности. Проблемы беременности ранних сроков в целом замыкаются не на одной причине. Тем не менее, прежде всего речь идет об имплантации и ранней плацентации. На эти процессы влияют: медицинский аборт, формирование патологических биоценозов вследствие агрессивного лечения, которое практикуется на основании неинформативных анализов (качественная ПЦР), полипрагмазия и лечение медикаментами без доказательной базы.

Для нормального течения процессов имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии состояния локальной иммуносупрессии. Это ведет к формированию защитного барьера и предотвращению отторжения наполовину чужеродного плода. Процесс имплантации зависит от качества эндометрия. К сожалению, сегодня мы не понимаем патогенеза хронического эндометрита, в том числе аутоиммунного и, соответственно, не разработали эффективного способа его лечения.

По данным профессора Веры Михайловны Сидельниковой, хронический эндометрит диагностируется у 64% женщин, страдающих привычным невынашиванием. Но парадоксально другое: у 25% якобы репродуктивно здоровых женщин, пожелавших сделать искусственный аборт в сроке 7-8 недель, при гистологическом исследовании находят продуктивный эндометрит. А ведь они могли не прерывать беременность, а продолжать ее вынашивание, а врачи потом удивлялись бы, откуда берут начало невынашивание, неразвивающаяся беременность и даже преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты при нормальном артериальном давлении. Оказалось, что все это берет начало в дефектах имплантации с последующим развитием достаточно хорошо изученных процессов неполноценной инвазии трофобласта, синдрома системного воспалительного ответа на фоне физиологической, а впоследствии и патологической иммуносупрессии.

Уже известны многие генетические детерминанты, хорошо изученные к настоящему времени: доказана роль интегринов в формировании фетоплацентарной системы. Интегрины формируют

экстрацеллюлярный матрикс, определяющий качество погружения оплодотворенной яйцеклетки в эндометрий. Одной из главных функций интегринов является «функционирование окна имплантации». В результате доступного генетического исследования можно прогнозировать, будет ли развиваться задержка роста плода. Определение изменения состава жирных кислот эритроцитарных мембран при анализе крови из пальца позволяет сделать достаточно надежный прогноз относительно всей эмбриональной системы уже на ранних этапах нахождения его в матке.

Возвращаясь к проблеме невынашивания беременности, согласно решению 17 конгресса FIGO (Куала-Лумпур, 2006) после диагноза «неразвивающаяся беременность» врач обязан поставить диагноз «хронический эндометрит». Это важно для того, чтобы после опорожнения матки было проведено лечение хронического эндометрита. Опорожнение матки от неразвивающейся беременности должно выполняться или хирургическим методом под гистероскопическим контролем, или наиболее современным методом — медикаментозным опорожением матки как в первом, так и во втором триместрах беременности.

19 ноября 2009 года Президиум правления Российского общества акушеров-гинекологов обсудил вопрос об эффективности прогестинов. С учетом отсутствия доказательной базы эффективности прогестинов для сохранения первой беременности было предложено применять их в случае доказанного дефицита прогестерона в соответствии со сроком беременности, а также с учетом их влияния на иммунную систему при хроническом эндометрите (по данным Е.В. Запоровой, 2005 г., изучавшей дидрогестерон).

При этом прогестины следует назначать в строгом соответствии с РЛС (Реестр лекарственных средств) РФ: масляный раствор прогестерона внутримышечно, дидрогестерон перорально, микронизированный прогестерон — только интравагинально. Абсолютным противопоказанием для интравагинальной дотации прогестерона являются кровянистые выделения из влагалища. Кроме того, было принято решение **завершить спекуляции о преимуществах каких-либо гестагенов, их «натуральности», эффективности или, наоборот, «вредности».**

Наиболее абсурдным, но весьма распространенным остается использование препаратов, вовсе не предусмотренных для протонирования беременности. Так, например, устойчиво сохраняется назначение спазмолитиков в таблетках или свечах. Но ведь всем известно, что спазмолитики используются для ускорения дилатации маточного зева в родах. Неужели кто-то думает, что в ранние сроки беременности спазмолитики обладают обратным действием? Еще более парадоксален факт агрессивной дистрибуции и широкого распространения вследствие этого комбинированных препаратов, содержащих витамины и микроэлементы. Показательно, что и фирма-производитель не указывает угрозу невынашивания в качестве показания. Поэтому лучше соблюдать рекомендации фирмы-производителя, а не коммерсантов-дистрибьюторов, так как назначение не показанных при беременности препаратов является нарушением закона об охране здоровья.

Далее профессор В.Е. Радзинский остановился на проблеме формирования патологических биоценозов.

— С 1996 года продолжается устойчивая тенденция роста инфекций, передаваемых половым путем. За это время произошла хронизация процессов, вызванных инфекциями, и в настоящее время процент страдающих от мочеполовых инфекций составляет 23%.

Факторами роста количества дисбиотических и инфекционных заболеваний гениталий являются:

— аборт как метод регулирования рождаемости;

— рост хронических гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, снижающих иммунорезистентность организма;

— нерациональное использование противомикробных препаратов;

— необоснованное лечение несуществующих заболеваний (неправильная трактовка результатов лабораторных исследований);

— самолечение безрецептурными препаратами с антимикробным действием.

Еще раз хочется обратить внимание, что в МКБ-10 нет диагнозов «хламидиоз», «микоплазмоз», «уреаплазмоз». Речь идет о хламидийной инфекции, реализованной или нереализованной. Что касается уреоплазменной инфекции, то ее лечение не всегда оправдано, так как оно обходится дорогой ценой — дисбиозом влагалища. Следует отметить, что по бессмысленности назначения антибактериальных препаратов гинекологи находятся на втором месте после терапевтов. Например, антибактериальная терапия «гарднереллеза» заканчивается заселением энтерококков, которые являются основными возбудителями тазовых гнояников. Обязательному лечению должны подвергаться пациентки, у которых обнаружены гонококк, хламидии, трихомонады и трепонема. Основным диагностическим тестом является бактериоскопическое исследование — «мазок». Алгоритм диагностики биоценоза женщин с клиническими проявлениями дисбиоза начинается с оценки жалоб и клинических проявлений, определения pH влагалищного содержимого и аминотеста. Далее проводится бактериоскопия влагалищных мазков, количественное бактериологическое исследование, при необходимости лечение и восстановление нормобиоценоза. У рожавших женщин лечение нужно начинать с восстановления анатомо-функциональной полноценности промежности.

Традиционный алгоритм лечения бактерионосительства или вагиноза антимикробными препаратами без восстановления эубиоза приводит к колонизации более вирулентными инфекциями. Последствиями таких нарушений являются прежде всего родовой травматизм и послеродовые инфекционные заболевания. Основной причиной разрывов промежности и стенок влагалища в родах являются не высота промежности и размеры головки плода, а снижение прочности и эластичности тканей, которые напрямую зависят от биоценоза влагалища.

В завершение профессор В.Е. Радзинский вновь остановился на основных постулатах мирового здравоохранения в области репродуктологии: демедицинализация лечебного процесса, ограничение ненужных анализов, строгое выполнение фармакопейных требований при назначении фармацевтических препаратов (дозировка, путь введения, ограничение по времени). Именно эти проблемы волнуют не только врачей на просторах бывшего СССР, о чем они пишут друг другу на сайтах, широко доступных для просмотра, но и наших коллег в странах Западной Европы и США. Таким образом, цивилизованный процесс интеграции в мировое сообщество может быть эффективным только при соблюдении требований медицины, основанной на доказательствах, и основных постулатах современной медицины.

С докладом «Особенности гестационной трансформации маточно-плацентарного кровотока» выступил член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук,

Продолжение на стр. 4.

Основа сохранения жизни

Продолжение. Начало на стр. 3.

профессор Леонид Борисович Маркин, который подробно остановился на гемодинамических взаимоотношениях в единой функциональной системе мать-плацента-плод (ФСМПП).



— Вопросы, связанные с беременностью как особым физиологическим состоянием женщины, всегда интересовали многочисленных исследователей. Изучение сложных взаимоотношений между материнским организмом и плодом

прошло сложный путь от теории «фетального паразитизма» до понятия ФСМПП. Появление последнего в 60-х годах прошлого столетия обязано работам замечательных эмбриофизиологов А.А. Логинова, Н.Л. Гармашевой и И.А. Аршавского.

Одним из условий, обеспечивающих нормальное развитие беременности, является становление адекватной гемодинамики в ФСМПП, прежде всего в подсистеме мать-плацентарное ложе матки. Материнская кровь попадает в межворсинчатое пространство через спиральные артерии (СА), являющиеся продолжением радиальных и маточных артерий. В СА в ранние сроки беременности (9-18-я неделя) происходят значительные структурные изменения, обусловленные действием цитотрофобласта, мигрирующего в децидуальную оболочку. Трофобласт проникает в просвет СА (эндоваскулярный трофобласт) и вызывает деструкцию средней оболочки сосудов с образованием фибриноида. Утрачивая мышечно-эластическую структуру, СА лишаются способности к сокращению. Последнее способствует формированию низкорезистентного кровотока в бассейне маточных артерий.

Нарушение гестационной трансформации СА наблюдается в 35% случаев. В СА частично сохраняется гладкомышечная структура, адренергическая иннервация и, следовательно, способность реагировать на вазоактивные стимулы. Недостаточное поступление оксигенированной крови в межворсинчатое пространство обуславливает расстройство метаболических процессов в трофобласте, ишемические изменения в плацентарной ткани, нарушение гормонопродуцирующей и других функций детского места. Последнее играет существенную роль в этиопатогенезе невынашивания беременности.

Существенную роль в регуляции маточно-плацентарного кровотока играют эндотелиальные факторы релаксации — простагландин и оксид азота (NO). NO вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов, снижает агрегацию тромбоцитов, способствует снижению преплацентарного сопротивления току крови.

! Исследования последних лет показали, что дидрогестерон стимулирует выработку NO. Метаболит дидрогестерона (20-альфа дигидродидрогестерон) увеличивает экспрессию фермента эндотелиальной NO-синтазы. Применение дидрогестерона оказывает благоприятное воздействие на процессы гестационной трансформации маточно-плацентарного кровотока, способствует обеспечению необходимых условий для развития плода по генетическому плану.

Проблемы недостаточности лютеиновой фазы как причины невынашивания беременности были освещены в докладе **заведующей отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Татьяны Феофановны Татарчук.**



— Привычным невынашиванием, по рекомендации ВОЗ, принято считать наличие трех и более самопроизвольных аборт. Невынашивание беременности разделяют на спорадическое, когда фактор, послуживший

причиной прерывания, носит транзиторный характер (острая инфекция, спонтанные нарушения хромосомного набора), и привычное, обусловленное одним или несколькими патологиями, постоянно присутствующими в организме одного из супругов. На протяжении длительного времени спонтанные самопроизвольные аборты, особенно первого триместра, рассматривались исключительно как элемент естественного отбора. На сегодняшний день в условиях демографического кризиса и прогрессирующего возрастания социальных и экологических антирепродуктивных воздействий каждая беременность подлежит адекватной медицинской поддержке и ответственной подготовке. В Украине привычным невынашиванием считается наличие в анамнезе двух и более самопроизвольных аборт. При этом большинство экспертов считает оправданным начало диагностического поиска причин невынашивания после второго и даже первого самопроизвольного аборта, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста.

Все причины привычного невынашивания беременности можно условно разделить на три группы: доказанные, основанные на данных контролируемых исследований; вероятные, требующие более качественных доказательств, и находящиеся в процессе исследования. Несмотря на то что недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) относится ко второй группе, значение этого патологического состояния для репродукции является несомненным.

Первые предположения о связи дефицита прогестерона с невынашиванием беременности были сделаны в 1925 году. В 1949-50-х гг. была обоснована патогенетическая роль недостаточности секреторных изменений в эндометрии как причина бесплодия и созданы гистологические критерии соответствия эндометрия фазе цикла. Вторая волна интереса к прогестерониндуцированным изменениям эндометрия возникла в период развития репродуктивных технологий и продолжается сегодня. В течение прошедшего десятилетия произошло значительное переосмысление диагностических подходов НЛФ: на сегодняшний день основным диагностическим критерием является концентрация прогестерона. В скором времени ожидается создание надежных диагностических критериев на основании ультразвукового и доплеровского исследований, а также биохимических маркеров.

Недостаточность лютеиновой фазы цикла может быть следствием множества различных факторов и их сочетаний: сопутствующая эндокринная патология, сниженный овариальный резерв, воспалительный процесс и т.д. В одной из проведенных в отделении эндокринной гинекологии работ были выделены и описаны следующие клинико-патогенетические варианты недостаточности лютеиновой фазы: НЛФ на фоне тиреоидной дисфункции, НЛФ на фоне гиперпролактинемии, НЛФ при овуляторной форме поликистоза яичников, НЛФ при гипергонадотропной или нормогонадотропной овариальной дисфункции. В ходе этой же работы было отмечено, что в большинстве случаев важную роль в развитии НЛФ играл хронический стресс. Интересно, что подобные наблюдения были сделаны учеными разных стран независимо друг от друга. Систематический обзор К. Nakamura и Р. Arck (2008) показал присутствие независимой связи между личностной восприимчивостью к стрессу и риском прерывания

беременности (уровень доказательств II, класс рекомендации B). Таким образом, термин стрессиндуцированное невынашивание беременности, ранее считавшийся дискуссионным, на сегодняшний день является правомочным.

Нами было проведено исследование, посвященное патогенезу и методам профилактики стрессиндуцированного невынашивания беременности. Было установлено, что у женщин с невынашиванием беременности на фоне повышенного уровня перцепции стресса (другие причины невынашивания беременности были исключены) имела место значительно большая частота абсолютной гипопрогестеронемии, снижения овуляторных пиков гонадотропных гормонов и субклинических овуляторных дисфункций. На этапе прегравидарной подготовки все пациентки со стрессиндуцированным невынашиванием беременности получили рекомендации по модификации образа жизни и консультации психолога. В соответствии с вариантами медикаментозного лечения пациентки были разделены на группы: I — пациентки получали исключительно антистрессорную терапию (экстракт *Agnus castus*, гомеопатические средства); II — антистрессорную терапию + дидрогестерон 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 26-й день цикла; III группа принимала дидрогестерон по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 26-й день цикла. Наилучшие результаты в отношении коррекции гормональных и психометрических показателей были достигнуты во II группе. Но наиболее интересным является то, что само по себе применение дидрогестерона (группа III) способствовало увеличению уровней ФСГ и ЛГ в первую фазу и в перивуляторный период, а также уменьшению стрессорного напряжения.

Возвращаясь к новому вопросу обоснованности назначения препаратов прогестерона для профилактики самопроизвольных аборт и привычного невынашивания беременности, **необходимо помнить, что любые доказательные данные являются полезными только при правильной интерпретации и оценке в свете актуальных потребностей клинической практики.** Кокрановский обзор 2008 года в очередной раз представил заключение об отсутствии исследований удовлетворительного качества, позволяющих оценить эффективность прогестерона для предотвращения самопроизвольного аборта. Важно отметить, что отсутствие требуемых методологией данных связано с рядом труднопреодолимых препятствий, к основным из которых относятся: этическая сторона проведения клинических испытаний на беременных и полиэтиологическая и многофакторная природа невынашивания беременности, осложняющая набор однородной группы исследования. Следует также отметить, что физиологическая роль прогестерона в различных аспектах гестационного процесса доказана множеством лабораторных и экспериментальных исследований хорошего качества. В подобных случаях допустимо принятие решения о целесообразности использования препарата на основании мнения экспертов и клинического опыта.

! Именно поэтому на рабочем совещании президиума Ассоциации акушеров-гинекологов Украины, базируясь на результатах 50-летнего международного опыта и 10-летнего украинского опыта использования дидрогестерона в клинической практике было принято решение считать использование дидрогестерона для профилактики невынашивания беременности на ранних сроках беременности эффективным и безопасным для матери и ребенка.

С заключительным докладом «Тромбофилические нарушения в генезе невынашивания беременности» выступила **заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Жук.**

— Частота невынашивания беременности на ранних сроках составляет 15-25% и 10-15% — в поздние сроки беременности.



Структура причин невынашивания беременности выглядит следующим образом: дисгормональные расстройства составляют 20-40%, иммунологические — 12%, тромбофилические — 20-45%, анатомические аномалии — 10%, инфекции — 10-15%, хромосомные — 10-25%. Среди причин репродуктивных потерь и невынашивания беременности, по данным ретроспективного исследования, весомую долю занимают гормональные нарушения — 34% и инфекционные факторы — 22%.

Причинами тромбофилических расстройств при невынашивании беременности являются антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия и наследственные дефекты гемостаза. Структура соматической патологии, при которой отмечается повышенный уровень гомотеина выглядит следующим образом: сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, венозные тромбозы), эндокринные заболевания (ожирение, сахарный диабет, гипотиреоз), желудочно-кишечные заболевания с синдромом мальабсорбции, печеночная и почечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, избыток поступления метионина с едой (мясо, яйца), вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), дефицит фолиевой кислоты, витаминов группы В.

Во время беременности и родов основными осложнениями гипергомоцистеинемии являются: бесплодие, невынашивание, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития, антенатальная и интранатальная гибель плода, отслаивание нормально расположенной плаценты и дистресс плода.

Патогенетическими механизмами развития осложнений при гипергомоцистеинемии являются повреждение и активация эндотелия сосудов. Цитокины Th1 являются триггерами «сосудистой аутоампутации», они активируют XII фактор системы свертывания крови, что приводит к гиперкоагуляции, микротромбообразованию и нарушению микроциркуляции, нарушению инвазии трофобласта в эндометрий, плацентации и фетоплацентарного кровообращения, а также нарушению трофики эмбриона и дальнейшей его гибели. Данный процесс сопровождается значительным снижением уровня прогестерона в крови.

! В исследовании было доказано, что терапия дидрогестероном активирует механизмы, которые подавляют сосудистую коагуляцию и регулируют активность Th2. Как следствие, терапия дидрогестероном приводила к возобновлению кровотока в сосудах и беременность сохранялась у 93% женщин с субхориальной гематомой.

Для коррекции тромбофилических нарушений нами предложена следующая схема: фолиевая кислота 4-8 мг в сутки в течение всей беременности, нейровитан по 1 таблетке 3 раза в день, ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг (за исключением III триместра), дидрогестерон по 10 мг 2-3 раза в сутки до 24-25 недель.

В завершение профессор С.И. Жук подчеркнула, что гипергомоцистеинемия приводит к образованию субхориальных гематом и самопроизвольному прерыванию беременности на ранних сроках. Сниженный уровень стероидных гормонов, в частности прогестерона, активирует Th1, которые способствуют повышению внутрисосудистого свертывания крови. Патогенетически обоснованным является комплексное лечение угрозы прерывания беременности на фоне гипергомоцистеинемии с обязательным включением в программу гестагенных препаратов, в частности дидрогестерона.

Подготовила **Наталья Карпенко**

